

## EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO. EXPERIENCIA DEL GRUPO ARSUVE

CARLOS SUCRE, EILLEN MACÍAS, LILIAM VIVAS, HÉCTOR SALAZAR, MARIELENA GÓMEZ, SABRA BERBESI

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA GRUPO ARSUVE. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CLÍNICA LA FLORESTA, CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

Los eventos adversos relacionados con inhibidores de punto de control inmunitario pueden comprometer desde la piel hasta el sistema nervioso, con un perfil distinto de manejo al de la quimioterapia no siempre dependiente de dosis y ciclos administrados. Se reporta la experiencia de eventos adversos en pacientes tratados del grupo oncológico ARSUVE desde mayo del 2019 a mayo 2022, incluyendo 98 pacientes, los cuales recibieron un total de 1 163 infusiones, documentándose 46 eventos adversos, que en orden frecuencia fueron las endocrinopatías (26 %), seguido de los gastrointestinales (20 %), posteriormente los cutáneas (15,5 %), músculo-esqueléticas (11,1 %) y pulmonares (11,1 %), en su mayoría grado 2-3, que se presentaron después de la infusión número 1 hasta la 35. Un pequeño grupo de pacientes desarrolló neumonitis después de radioterapia y en varios se presentó dos o tres eventos adversos observando respuestas y estabilidad de enfermedad posterior a re-exposición. Se registró un caso de muerte. Hasta la fecha es el primer reporte de eventos adversos por inhibidores de punto de control inmunitario, por lo que se necesita documentarlos para poder conocer su presentación, evolución y manejo, con lo cual se propone la creación de registro nacional de reportes de eventos adversos a fin de conocer su comportamiento y manejo.

**PALABRAS CLAVE:** Eventos adversos, inhibidores de puntos de control inmunológico, CTLA-4, PD1/PDL1.

---

Recibido: 20/11/2023 Revisado: 12/01/2024

Aceptado para publicación: 15/02/2024

Correspondencia: Dr. Carlos Sucre M. Centro Médico Docente la Trinidad. Av. Intercomunal del Hatillo, Caracas. Tel: 04122497222.

E-mail: carlossucrem@gmail.com

---

### SUMMARY

Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors comprehend a vast array of clinical manifestations that vary from skin to nervous system conditions. Their management is different from chemotherapy-related adverse events, and is not always dependent on dosage or number of cycles completed. We report the frequency and experience in dealing with adverse events in a single medical oncology service, ARSUVE, from May 2019 to May 2022. 98 patients, with 1 163 infusions, 46 documented include endocrine disorders (26 %), followed by gastrointestinal-related events (20 %), cutaneous conditions (15.5 %), musculoskeletal (11.1%) and pulmonary (11.1 %). Grade 2 and 3 events most commonly observed, with no particular order related to number of infusions (range from 1 to 35 infusions). 3 patients developed radiation pneumonitis and 9 patients experienced two or more adverse events, noticing partial responses and disease stabilization in the latter group after re-exposure to immune checkpoint inhibitors. One case of death was registered. To our knowledge, this is the first report of the adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in our country, raising the necessity for creating an archive to document their presentation and follow-up. Therefore, we propose the creation of national registry of adverse events with the objective to understand their behavior and management.

**KEY WORDS:** Adverse events, immune checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD-1/PD-L1.

---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario o *immuno checkpoints inhibitors (ICIs)*, han revolucionado el campo de la medicina oncológica cambiando el enfoque del tratamiento por medio la activación de la respuesta inmune endógena contra el tumor <sup>(1)</sup>.

El agotamiento de los linfocitos T (LT) es un mecanismo clave en el desarrollo de los tumores, relacionado directamente con la expresión de puntos de control inmunitario. La molécula CTLA-4 (linfocito T citotóxico asociado a proteína 4) forma parte de la familia de receptores co-estimuladores CD28/B7, es una proteína que se encuentra expresada en los linfocitos T activados, tanto en CD4 como en CD8 y está implicada en la supresión de la respuesta de los LT frente a células tumorales, actuando como correceptor inhibitorio <sup>(2)</sup>. La molécula PD-1 (proteína de muerte programada o *programed death protein*), así como sus ligandos [(ligando de muerte programada 1 (PDL1) y ligando de muerte programada 2 (PD-L2)] inhiben la proliferación de LT mediante la reducción de la producción de INF gamma, TNF-alfa, e IL-2, y por ello también supone una reducción de la supervivencia <sup>(3)</sup>.

El primer *ICIs* en recibir la aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU (*FDA*) en el año 2011 para melanoma avanzado fue el ipilimumab un anticuerpo monoclonal estructuralmente equivalente a una IgG1 humanizada que inhibe a CTLA-4 <sup>(4)</sup>, logrando respuestas en una proporción pequeña de pacientes, sin prolongar la supervivencia. En septiembre de 2015, la (*FDA*) aprobó el primer anti PD1, pembrolizumab <sup>(5)</sup>, posteriormente la *FDA* aprobó nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con progresión de la enfermedad después de la terapia con ipilimumab y con un

inhibidor de BRAF <sup>(6)</sup>. Los *ICIs* que bloquean la interacción PD-1/PD-L1 también han demostrado eficacia clínica contra muchos tumores sólidos y hematológicos como linfoma de Hodgkin, también aprobados por la *FDA* para cáncer de pulmón de células no pequeñas y otras como carcinomas de ovario y riñón <sup>(7)</sup> y en una gama de tumores que expresan por inmunohistoquímica (IHC) PD-L1. De las últimas aprobaciones, el atezolizumab, un anti PDL1, en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, después de quimioterapia previa (incluyendo aquellos con mutaciones activadoras de EGFR o ALK positivas) <sup>(8)</sup>. El MSB0010718C (designado Avelumab) es un mAb IgG1 anti-PD-L1 en tumor de células de Merkel <sup>(9)</sup>. La *FDA* ha aprobado otros anti PD1/PDL1 como durvalumab en mayo de 2017 <sup>(10)</sup> y cemiplimab <sup>(11)</sup>.

Desde las aprobaciones iniciales de los *ICIs*, se han reportado toxicidades similares a las autoinmunes, conocidas como eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EAICIs), que difieren según el agente, la malignidad y las susceptibilidades individuales. La incidencia EAICIs son más altas con anti CTLA-4 en 53,8 % comparado con 26,5 % por antiPD-1y 17,1 % con anti PDL1, aumentando a 61 % cuando se usan combinadas. Las de grado  $\geq 3$  se presentan en el 14 % de pacientes tratados con inhibidores de PDL1 solos, 34 % de los pacientes tratados con un inhibidor de CTLA-4 solo, 38 % de los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica, 55 % de los pacientes con combinaciones de inmunoterapia y 46 % de los pacientes con inmunoterapia más combinación de quimioterapia <sup>(12)</sup>.

El tiempo de aparición de los EAICIs puede ser de semanas a meses después la iniciación de *ICIs*; sin embargo, pueden ocurrir dentro de los días de tratamiento con la primera administración de *ICIs*, también es posible la toxicidad de inicio tardío, incluso después del cese de la *ICIs* <sup>(13)</sup>. Se han observados respuestas duraderas que se

correlacionaron con la inducción de toxicidades autoinmunes como uveítis, artritis, colitis entre otras, incluso con dosis más altas de anticuerpos anti-CTLA-4 se logró conocer que inducirían un aumento de la autoinmunidad con toxicidades grado III/IV, con aumentos significativos tanto en los marcadores de activación de superficie de células T como en el fenotipo de memoria <sup>(14)</sup>.

Entre los EAICIs descritos con frecuencia variable en los anti-PD-1/PD-L1 se encuentran la fatiga en 16 %-24 % relacionada con el tratamiento y 1 %-2 % de estos eventos fueron de grado 3/4 en severidad. Se han descrito fiebre, escalofríos que se pueden manejar con apoyo con antipiréticos como acetaminofén o antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones a las infusiones se presentan con mayor frecuencia con anti CTLA-4 que con anti PD-1/PD-L1 en <1 % <sup>(15)</sup>.

Se han establecido guías para el reconocimiento del EAICIs y su manejo basados en las pautas de criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) o también llamados “criterios de toxicidad común” (CTC), versión 5.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) <sup>(16)</sup>. La Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer (SITC) también desarrolló una guía clínica práctica para el reconocimiento de eventos adversos y su manejo <sup>(17)</sup>.

Los EAICIs dermatológicos se describen además de *rash* y vitíligo también se han reportado casos de dermatitis liquenoides y psoriasisiformes en pacientes que reciben el agente anti-PD-1 <sup>(18)</sup>. Entre las gastrointestinales la diarrea y la colitis se encuentran en un espectro clínico donde la diarrea se define como un aumento de la frecuencia de las deposiciones, mientras que la colitis implica síntomas de dolor abdominal y signos clínicos o radiológicos de inflamación colónica. Diarrea/colitis con anti CTLA-4 generalmente ocurre de 6 a 8 semanas después del comienzo de la terapia, con una incidencia de colitis de grado 3/4 de ~5 % en estudios de fase 3 y 1 %-3 % en estudios informados de anti-PD-1/PD-L1 solo.

La colitis leve o de grado 1 se puede tratar con dieta y antidiarreicos que incluyen atropina y clorhidrato de difenoxilato oral. La diarrea persistente por más de 3 días debe impulsar investigaciones tempranas para descartar causa infecciosa, suspensión del *ICIs*, medicamentos antidiarreicos, intervención con corticoides orales <sup>(19)</sup>.

Los EICIs endocrinos se han descrito ampliamente con anti-CTLA-4, y en menor grado con anti-PD-1/PD-L1, incluyen: hipofisitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis e insuficiencia suprarrenal. La hipofisitis se diagnostica mediante pruebas bioquímicas de los ejes pituitario-hipotalámico (prolactina), pituitario-tiroideo (T4, TSH), pituitario-gonadal (LH, FSH) y pituitario-suprarrenal (ACTH, cortisol), así como evidencia radiológica de la inflamación pituitaria en casos seleccionados. La incidencia de hipofisitis con anti-PD1/PDL1 como agente único oscila de 1 % a 6 % y 2 % a 10 % en estudios combinados. La recuperación de la función endocrina para el eje gonadal se ha informado en el 57 %, y del eje tiroideo en el 37 % a 50 % de los casos. La insuficiencia adrenal se trata con reemplazo de glucocorticoides, que puede durar toda la vida. La disfunción tiroidea asociada con anti-CTLA-4 típicamente después de dos a cuatro infusiones, puede ser transitorio, pero en muchos los casos pueden ser permanentes requiriendo terapia sustitutiva <sup>(20)</sup>.

La hepatitis por *ICIs* se presenta con elevaciones asintomáticas en los niveles de AST y ALT. Los anti-CTLA4 se asocian con niveles elevados de AST y ALT en el 10 % de los pacientes. Con anti-PD-1/PD-L1, se presenta en el 5 % o menos. Los valores más altos de AST/ALT se ha informado en aproximadamente en 20 % con anti-PD-1 como agente único, combinados con anti-CTLA-4, con terapia dirigida o quimioterapia <sup>(21)</sup>.

La neumonitis se define ampliamente como la inflamación del parénquima pulmonar y se ha descrito en <10 % de los pacientes que

reciben terapia anti-PD-1/PD-L1 ya sea sola o en combinación, y puede ocurrir más comúnmente en pacientes con cáncer de pulmón. Se informaron reacciones granulomatosas de tipo sarcoidosis y neumonía organizada <sup>(22)</sup>. La incidencia de neumonitis puede ser mayor en estudios donde se usan anti-PD-1/PD-L1 con otros agentes que también se sabe que conllevan un riesgo de neumonitis, como agentes de quimioterapia estándar y terapias dirigidas. Los aspectos radiológicos de neumonitis son compatibles con un patrón tipo neumonía intersticial aguda/síndrome de distrés respiratorio agudo. El momento del desarrollo de la neumonitis parece variar entre 7,4 y 24,3 meses después de iniciar la terapia <sup>(23)</sup>.

De los EAICIs músculo esqueléticos Capelli y col., en el año 2017, informaron variaciones considerables en las incidencias de artralgia y mialgia, que van del 1 % al 43 % y del 1 % al 20 %, respectivamente, destacando las artritis de tipo seronegativas, tenosinovitis, dermatomiositis, polimiositis y fascitis eosinofílica <sup>(24)</sup>.

La terapia con anti CTLA-4 como agente único se asoció con un número de síndromes neurológicos como mielitis transversa, neuropatía entérica y meningitis aséptica; en muy raros casos de síndrome de Guillain-Barré <sup>(25)</sup>.

De los EAICIs oculares se ha informado uveítis en pacientes que recibieron agentes únicos y terapias combinadas con anti-PD-1 y anti-CTLA-4. Ellos incluyen escleritis, epiescleritis, uveítis, enfermedades de la retina y coroides <sup>(26)</sup>. Los pacientes que desarrollan uveítis generalmente se manejan con corticosteroides tópicos en consulta con un oftalmólogo, con consideración de corticosteroides orales en casos de grado 3-4.

Se han notificado casos aislados de nefritis intersticial con *ICIs* solos o en combinación, entre ellos la nefritis intersticial con hematuria o nefritis granulomatosa. Se notificaron tres casos de insuficiencia renal aguda de grado

3 <sup>(27)</sup>. El curso clínico suele ser asintomático, gradualmente aumento de la creatinina, y la mayoría de los pacientes mejoran con el uso de corticosteroides.

Existen otras toxicidades descritas menos frecuentes como cardíacas entre ellas: la miocarditis, pericarditis, arritmias, miocardiopatía y deterioro de la función ventricular, insuficiencia cardíaca aguda y arritmia. La miocarditis es una de las toxicidades cardiovasculares más comunes y ocurre dentro de las 4 semanas posteriores. En otro grupo se encuentran las hematológicas que incluyen neutropenia, trombocitopenia, mielodisplasia, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica inmune <sup>(28)</sup>.

En el año 2017 la Sociedad Europea de Oncología Médica (*ESMO*) lideró la formulación de guías para el manejo de la toxicidad mediada por inmunoterapia <sup>(29)</sup>. Desde entonces, otras importantes sociedades de oncología, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*ASCO*) <sup>(30)</sup>, la *SITC* <sup>(29)</sup> y *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ha publicado guías clínicas sobre el manejo de *ICIs*, con algunas diferencias, por ejemplo, en las colitis, *ASCO* combina los grados 2 y 3 y recomienda cese temporal del *ICIs* hasta que los síntomas del paciente regresen al grado 1, la *SITC* recomienda la continuación de las *ICIs* en el grado 2 y su interrupción temporal en el grado 3; *NCCN* recomienda el cese de anti-CTLA4 y un cambio a anti-PD-1/PD-L1 después de que se haya eliminado la toxicidad; *ESMO* combina los grados 3 y 4 y recomienda el cese de *ICIs*.

## MÉTODO

El objetivo de este trabajo fue registrar la experiencia de eventos adversos reportados en los pacientes tratados con por los *ICIs* en el grupo oncológico ARSUVE, registrando los EAICIs

en frecuencia, presentación y evolución que permitan iniciar un registro local a través de un enlace que recibirán vía e-mail los oncólogos con experiencia en el uso de *ICIs* y estará disponible en la página de [www.arsuve.com](http://www.arsuve.com) a través de un enlace a una base de datos que permita compartirlos para conocerlos y generar guías para el manejo de los mismos a nivel nacional. Para cumplir con el objetivo general se cumplieron 5 pasos: clasificar a los pacientes según características clínicas y diagnóstico; reportar los tipos de EAICIs por órgano y sistema; categorizar el grado de EAICIs; y finalmente, describir el manejo del EAICIs y evolución. El diseño del estudio fue descriptivo, retrospectivo observacional de registro de eventos adversos atribuidos al tratamiento con *ICIs* en pacientes tratados en el grupo oncológico ARSUVE desde mayo 2019 a mayo 2022, destacando datos demográficos, enfermedad de base, tratamientos solos o combinados, infusiones recibidas, tipo de EAICIs y su grado, el tratamiento recibido, evolución, la re-exposición y desenlace. Para la denominación y el grado del evento adverso se establecieron las guías de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* del año 2021. Los datos que se recolectaron con un formulario diseñado en Google que será compartida por medio de un enlace (<https://forms.gle/Q49K3nGEMvHYSgm9A>) a cada médico oncólogo del grupo ARSUVE y del país con experiencia en el uso de *ICIs*. La estadística utilizada, es de tipo descriptiva, los datos se presentan en Cuadros con frecuencias absolutas y porcentajes.

En el estudio se incluyeron 98 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer que recibieron al menos una infusión de alguno de los fármacos inhibidores de punto de control inmunitario desde mayo de 2019 a mayo 2022. Se definió como evento adverso (EA) cualquier signo desfavorable e imprevisto, incluido un resultado de laboratorio anormal, síntoma o

enfermedad asociada temporalmente con el uso de tratamiento o procedimiento médico, utilizando los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) <sup>(16)</sup> o también llamados “criterios de toxicidad común” (CTC), versión 5.0 del Instituto Nacional del Cáncer (*NCI*) y el Instituto Nacional de Salud (*NIH*) que permiten reportar la gravedad de la toxicidad presentada y también proporciona referencias para otros sistemas de notificación de eventos adversos.

El grado se refiere a la gravedad del EAICIs. El CTCAE muestra los Grados 1 a 5 con descripciones clínicas únicas de la gravedad de cada EA según esta guía como:

Grado 1. Leve: síntomas asintomáticos o leves, únicamente observaciones clínicas o diagnósticas, intervención no indicada.

Grado 2. Moderado: intervención mínima, local o no invasiva indicada

Grado 3. Severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida inmediatamente, hospitalización prolongada, limitando el autocuidado.

Grado 4. Consecuencias que amenazan la vida.

Grado 5. Muerte relacionada con EA

Los eventos adversos se categorizaron usando las guías de la *SITC* <sup>(17)</sup> y *ESMO* <sup>(29)</sup> para la identificación y manejo de toxicidades por *ICIs*. Se registró la respuesta según *RCIST* (Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos) <sup>(31)</sup> dado el tiempo de recolección de datos se estableció antes de las nuevas modificaciones en las recomendaciones para evaluar respuesta sistema inmunitario (imRECIST).

## RESULTADOS

Se incluyeron 98 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión recibiendo *ICIs* desde mayo 2019 a mayo de 2022, con una media de

edad +/-63 años, los cuales recibieron terapias con ICI's solo o combinadas reflejadas en el Cuadro 1.

Entre todos los pacientes se administraron un total 1 163 infusiones por diferentes patologías oncológicas, con mayor frecuencia pulmonares 32 (31,3 %), seguido por melanomas 22 (21,56 %), de vías urinarias 19 (18,62 %), ginecológicos 10

(9,8 %), gastrointestinales 7 (6,8 %), cabeza y cuello 6 (5,88 %) y hematológicos tipo linfoma 2 (1,96 %).

En 36 pacientes, se registraron uno o más EAICIs, en total 46 EAICIs, que se registraron después de la primera infusión hasta el número 35, de los cuales en orden de frecuencia por órganos y sistema como se presenta en el Cuadro 2.

**Cuadro 1.** Distribución de pacientes según el esquema de ICI's recibido

ICI's	Monoterapia	Combinaciones de ICI's Target*	Combinaciones con moléculas con quimioterapia	Combinaciones
Nivolumab	30			
Pembrolizumab	12			
Avelumab	3	19	11	19
Atezolizumab	2			
Ipilimumab	2			

\*Terapias dirigidas

**Cuadro 2.** Distribución en número y frecuencia de EAICIs

ICI's	N(%)
Endocrino	12 (26)
Gastrointestinales	9 (20)
Cutáneas	7 (15,5)
Músculo-esqueléticos	5 (11,1)
Pulmonares	5 (11,1)
Infusionales	4 (8,8)
Renales	2 (4,6)
Oculares	1 (2,2)
Neurológico	1 (2,2)
<b>Total</b>	<b>46 (100)</b>

Como se observa en el Cuadro 2, de las endocrinopatías (26 %), en su mayoría en monoterapia con ICI's solos, luego en

combinación con ICI's, de las más frecuentes hipotiroidismo 7 grado 1-2 que respondieron a levotiroxina, sin suspender el ICI's, dos

casos de hipertiroidismo que se resolvieron evolucionando a hipotiroidismo, 3 insuficiencia adrenal, en dos pacientes grado 3-4 uno de ellos requirió hospitalización y suspendió el *ICIs* con re-exposición a las cuatro semanas con dosis descendentes de prednisona hasta 5 mg día, en uno de los dos pacientes a la re-exposición se suspendió el *ICIs* por progresión y otro paciente alcanzó respuesta completa con tratamiento hasta la actualidad con *ICIs*, entre las menos frecuentes las tiroiditis grado 1 e hipofisitis en dos pacientes que obligó a suspender *ICI*, uno de ellos falleció por complicación infecciosa.

Los EAICIs gastrointestinales en 20 % se presentaron como diarrea, en 4 combinación con *ICIs*, 2 con quimioterapia, dos con ipilimumab solo. En 5 pacientes de grado 2-3 (dos en combinación con quimioterapia y tres en *ICIs* combinada y *target*) en 2 pacientes grado 4 posterior a la infusión número 15, requirieron ingreso hospitalario y suspender el *ICIs* con inicio de prednisona en dosis descendentes piramidal hasta 5 mg, este se re-expuso al *ICIs* y en la infusión número 17 se suspendió definitivamente por no tolerancia, actualmente en seguimiento con respuesta completa (seis meses de seguimiento).

Luego se presentaron los EAICIs cutáneas (15,5 %), en mayor frecuencia en terapia combinada de *ICIs* (ipilimumab con nivolumab), seguido de combinación con moléculas *target*, de ella el *rash* grado 1 fue más frecuente, urticaria grado 2 que respondió a los antihistamínicos y esteroides tópicos, un caso de vasculitis leucocito-clástica (confirmada por biopsia) que requirió hospitalización, se presentó después de la primera infusión, que requirió suspensión y tratamiento con esteroides, luego este paciente se re-expuso a *ICIs* a las cuatro semanas sin esteroides, logrando completar 17, alcanzando una respuesta parcial mayor, y posteriormente luego de la infusión 17 desarrolló diarrea grado 2 y neumonitis grado 2, que obligó suspender

*ICIs*, re-exponiéndose a las tres semanas con dosis mínima de prednisona de 5 mg, sin embargo, luego de la infusión 18, se presentó diarrea grado 3-4 obligando a suspender con vigilancia y seguimiento actual de dos meses. Entre los otros EAICIs Se reportó vitíligo en 1 paciente en anti CTLA-4 por melanoma.

De los EAICIs músculo-esqueléticos (11,1 %) en igual frecuencia en pacientes en monoterapia que en combinación con terapia *target*, en 3 artritis, dos grado 2 sin suspender la *ICIs* y uno grado 3 en la sexta infusión, que requirió esteroides tipo prednisona de 10 mg, con re-exposición al *ICIs* sin lograr mejoría persistiendo artritis grado 3 requiriendo aumentar la dosis de prednisona a 15 mg y usar DMARS tipo metotrexate y suspensión definitiva de inmunoterapia, actualmente respuesta completa y en seguimiento de un año.

Los EAICIs pulmonares (11,1 %) se expresaron en neumonitis grado 2, en 2 pacientes con *ICIs* solo (dos de ellos previamente recibieron radioterapia), en otros 2 se presentó combinado con terapias *target* y en 1 bajo combinación de *ICIs*. Se presentaron desde la primera infusión hasta la 18; en 2 pacientes se requirió prednisona a 1mg por kg en descenso piramidal hasta re-exposición a *ICIs* a las seis semanas, en uno de ellos alcanzó respuesta parcial mayor en tratamiento hasta la actualidad, en 1 grado 3-4 que requirió ingreso hospitalario y suspensión hasta la actualidad del *ICIs* está en vigilancia.

En cuanto a los infusionales (8,8 %) los reportados fueron síndrome de citoquinas (con niveles de IL6 dos veces por encima del punto de referencia), en dos pacientes con combinación de *ICIs*, dos con monoterapias, todos grados 4 requiriendo hospitalización y suspensión de *ICIs*, presentándose en promedio entre la sexta y octava dosis con reinicio posterior a tres semanas y descenso progresivo de prednisona hasta suspender, con buena tolerancia a la re-exposición. En 1 de los pacientes se registró

dermatitis grado 3 posterior al ciclo número 20, que requirió reiniciar prednisona a la dosis de 5 mg, logró completar 28 ciclos, sin embargo, desarrollo dermatitis psoriasiforme confirmada por biopsia por lo que se suspendió el *ICIs* logrando respuesta completa, suspendiéndose el *ICIs* con seguimiento actual sin medicación, documentándose respuesta completa en seguimiento de 14 meses.

Entre los EAICIs renales (4,65 %) se registraron hematuria grado 1 en un paciente y grado 2 en otro paciente que respondió al suspender tratamiento.

En 2,2 % se reportaron EAICIs ocular tipo escleritis grado 1 en un paciente en monoterapia con *ICIs* tipo nivolumab que respondió con tratamiento tópico. En 2,2 % también se registró un EAICIs neurológico en un paciente en *ICIs* con nivolumab, de evolución grave expresada en encefalitis que ameritó suspender tratamiento por complicación y desenlace fatal.

## DISCUSIÓN

Desde las primeras aprobaciones de *ICIs* en melanoma, se han reportado EAICIs que comprometen distintos órganos y sistema en diferentes grados. Los estudios más grandes incluyen revisiones y metanálisis; de ellos se han registrado los gastrointestinales expresados en diarrea entre los más frecuentes (60 %) <sup>(3)</sup>, luego se ha comunicado en distintos artículos de revisión que los EAICIs se presentan de manera diferente en cuanto a severidad y frecuencia entre los anti CTLA-4 y anti PD1/PDL1y aumentando en probabilidad cuando son usados simultáneamente <sup>(32)</sup> de los cuales en orden de frecuencia se presentan los EAICIs gastrointestinales, seguido de endocrino, pulmonares y renales <sup>(32,33)</sup>.

En los pacientes incluidos que desarrollaron EAICIs se han descrito con mayor frecuencia las

endocrinopatías en un 26 %, contrastando con lo que indican estudios previos, coincidiendo con publicaciones posteriores en la mayor frecuencia de hipotiroidismo y de bajo grado que no ameritaron suspender el *ICIs*, que respondieron con levotiroxina, en los que con mayor frecuencia recibían terapia combinadas, lo que si fue descrito en una revisión de 38 estudios que incluyeron 7 551 pacientes se reportó incidencia de hipotiroidismo en pacientes que recibieron terapias combinadas con 13,2 %, la insuficiencia adrenal se registró 0,7 % de grado 3 en 0,4 % de los casos <sup>(34)</sup>. Adicionalmente el hipertiroidismo suele responder y evolucionar a hipotiroidismo que se presentó en uno de nuestros pacientes <sup>(35)</sup>.

En la esfera gastrointestinal el EAICIs que registramos fue la diarrea en mayor frecuencia en terapia combinada, en el estudio *CheckMate* 067 que combinó ipilimumab a 3 mg/kg más nivolumab a 1 mg/kg la diarrea se reportó en el 45 % de los pacientes <sup>(36)</sup>, en nuestro reporte en dos pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab por melanoma se informó diarrea en menor grado 3-4 que responden suspendiendo el *ICIs* e iniciando terapia con esteroide, alcanzando respuesta completa hasta la actualidad en seguimiento. Se ha reportado que se puede presentar después de 1 a 10 dosis y se ha informado que la media de inicio es de 1 mes de la primera infusión de CTLA-4 e incluso se puede presentar tardíamente <sup>(37)</sup>, en este estudio lo observamos en dos pacientes entre la infusión 1 a la 17, uno en terapia con anti CTL4 para melanoma y otro con anti PD1.

De los EAICIs cutáneo, encontramos el *rash* como el más frecuente en los que recibieron terapia combinada y anti PD1, lo cual se ha reportado en estudios previos, donde el *rash* se presentó en 14,3 % <sup>(38)</sup>. Se estima que el vitíligo en pacientes que reciben *ICIs* es cerca de 0 % al 15 % y que el 2,8 % de los pacientes con melanoma está presente, en nuestro estudio se presentó en un paciente durante el tratamiento

con *ICIs* por melanoma. Se cree que el desarrollo de vitiligo puede ser biomarcador de respuesta en *ICIs* en pacientes con melanoma metastásico<sup>(39)</sup>, en este estudio el paciente que lo desarrolló, alcanzó respuesta durante un año. Queda por seguir documentando en los registros locales.

En 2017, Cappelli y col., publicaron un estudio sistemático revisión de la literatura sobre EAICIs reumatológicas y músculo esqueléticas; estos autores informaron variaciones considerables en las incidencias informadas de artralgia y mialgia, que van del 1 % al 43 % y del 1 % al 20 %, respectivamente<sup>(24)</sup>, en este registro se encontraron similitudes en la frecuencia de presentación a lo que se ha publicado, un caso de artritis seronegativa que requirió suspender el *ICIs* manteniendo respuesta completa en seguimiento hasta la actualidad.

La neumonitis ocurre más frecuente con terapia anti PD1<sup>(40)</sup>, como se constató en este trabajo, en dos después de la primera infusión y en uno después del número 18, en los estudios se ha establecido una mediana de tiempo de presentación hasta la presentación de casi 3 meses. Clínicamente la neumonitis puede ser asintomática o presentarse con disnea progresiva y tos. Más de la mitad de los pacientes desarrollan EAICIs adicionales, como dermatitis, colitis o tiroiditis<sup>(40)</sup> encontrando resultados similares en dos de los pacientes reportados de este estudio, alcanzaron respuestas a los *ICIs*, de ellos, uno desarrolló diarrea, vasculitis leucocitoclástica y neumonitis; y otro síndrome de citoquinas y dermatitis psoriasiforme, además de la neumonitis, logrando respuestas hasta la actualidad, en uno de ellos a los 14 meses de seguimiento. Los pacientes que desarrollaron neumonitis en estudios previos, se han presentaron con mayor frecuencia cuando la indicación fue por carcinoma de pulmón y en los pacientes que recibían radioterapia previa<sup>(41)</sup> lo cual documentamos en 2 de nuestros pacientes.

Los síndromes de citoquinas se definen clínicamente por una constelación de síntomas

y signos inflamatorios, la mayoría de los cuales son inespecíficos, con algunos hallazgos de laboratorio anormales como aumento de la creatinina, de las enzimas hepáticas y alteración de parámetros de coagulación mediada por múltiples citoquinas, incluidas IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-8, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), entre las cuales la IL-6 tiene se ha sugerido como indicador clave<sup>(42)</sup>. En este estudio se registran cuatro síndromes de citoquinas documentados con elevación por encima de dos veces el valor de IL-6, en pacientes con anti PD1 como lo observado por Ceschi y col.<sup>(43)</sup>; quienes reportaron que se presentaron en mayor frecuencia los síndromes de citoquinas en pacientes con melanomas y neoplasias hematológicas, pero esto difiere de este estudio, donde se documentó en tres pacientes con tumores de pulmón y carcinoma de células claras renales, de ellos todos fueron grado 4 requiriendo hospitalización.

Se ha relacionado la presentación de síndromes de citoquinas con respuestas tumorales, con tasa de respuesta de 46 % en casos con IL-6 elevados<sup>(42)</sup>, en dos de nuestros pacientes se alcanzaron respuestas completas.

En cuanto a la autoinmunidad preexistente (diagnóstico previo o concurrente de una enfermedad autoinmune) se ha reportado desenlaces favorables en pacientes con autoinmunidad previa sin aumentar el riesgo de mortalidad<sup>(44)</sup>, en este estudio se reportó una paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que desarrolló neumonitis e hipotirodismo, que se resolvió a detener el *ICIs* y el uso de prednisona a 1 mg/kg con descenso piramidal hasta la dosis de 5 mg diarios, asociando levotiroxina, y actualmente se encuentra en tratamiento con respuesta parcial mayor a los 16 meses de tratamiento.

En los pacientes que experimentaron más de dos EAICIs se presentaron con: endocrinopatías asociadas a neumonitis (en tres pacientes), endocrinopatías asociadas a manifestaciones

gastrointestinales (cuatro pacientes) y en dos pacientes se presentaron endocrinopatías, manifestaciones cutáneas y pulmonares, los cuales recibieron los *ICIs* solos o *ICIs* combinados logrando respuestas completas y seguimientos sin evidencia de enfermedad en una media de 12 meses, sugiriendo ampliar los registros a fin de poder establecer correlaciones con respuestas.

En 15 pacientes que experimentaron EAICIs grado 3-4, todos fueron re-expuestos a *ICIs*, dos desarrollaron diarrea grado 4 y uno artritis grado 4 sin tolerancia a la re-exposición que ameritó suspender el *ICIs* (ellos alcanzaron respuestas completas con un seguimiento en promedio de 6 meses), el resto se mantuvo en tratamiento sin EVICIs. En este estudio se reportó una muerte por EAICIs grave neurológico.

La mayoría de los EAICIs desaparecen después de suspender los *ICIs* y aplicar la terapia con esteroides. En un estudio retrospectivo con una base de datos extensa de 24 079 pacientes se encontró que alrededor de un cuarto a un tercio de los pacientes que interrumpieron la terapia con *ICIs* después de un primer EAICIs tuvieron recurrencia del mismo y se produjo un EAICIs diferente en el 4,4 % de los pacientes <sup>(45)</sup>. Esta tendencia fue observada en este estudio, sin embargo, se necesitan ampliar los registros y unificar criterios de terminología común para poder establecer mejores estimaciones.

Concluimos en que hasta la fecha no existen reportes locales de EAICIs desde su uso con las aprobaciones de la *FDA*. Este es el primer registro donde se publica la experiencia del grupo oncológico ARSUVE desde mayo de 2019 a mayo de 2022, observando que los EAICIs se presentan con variable frecuencia en los pacientes estudiados. En un pequeño grupo de pacientes que experimentaron dos o más EAICIs alcanzaron respuestas completas durante el seguimiento, lo que obliga a investigar en registros de mayor tamaño de muestra, si existe una correlación

entre tipo, número y grado de eventos adversos con la eficacia del *ICIs*, duración de respuesta y estabilidad de enfermedad. A medida que se documente la experiencia de cada médico en relación a los EAICIs, se pueden establecer pautas locales para mejorar su manejo, por lo que se recomienda incluir pacientes en el registro nacional y farmacovigilancia de EAICIs en *ICIs* que inicia con esta investigación que seguirá en curso con acceso libre a fin poder compartir experiencias que permitan establecer pautas nacionales.

En este estudio se presentaron limitaciones como la definición de EAICIs en las historias médicas, lo cual obligó excluir pacientes, por lo que recomendamos utilizar los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) y a partir del reporte, diseñar recomendaciones para su manejo.

**Agradecimiento:** a todos los que hicieron el reporte desde personal médico y enfermería además personal de historias médicas que facilitaron las historias médicas.

## REFERENCIAS

1. Goleva E, Lyubchenko T, Kraehenbuehl L, Lacouture M, Leung D, Kem J. Our current understanding of checkpoint inhibitor therapy in cancer immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):630-638.
2. Lee HT, Lee S, SeokHeo Y. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology. *Molecules*. 2019;24:1190.
3. Hodi SF, O'Day S, McDermott D, Weber R, Sosman J, Haanen J, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
4. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An Anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;7(22):6958-6962.
5. Barone A, Hazarika M, Theoret MR, Mishra-Kalyani P, Chen H, He K, et al. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of patients with

- unresectable or metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5661-5665.
6. Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8(Spec Feature):180-183.
  7. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *Hematol Oncol.* 2019;12(1):92.
  8. Socinski M, Jotte F, Cappuzzo F, Orlandi D, Stroyakovskiy N, Nogami, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non squamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.
  9. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo S, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicenter, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374-1385.
  10. Syed YY. Durvalumab: First global approval. *Drugs.* 2017;77:1369-1376.
  11. Markham A, Duggan S. Cemiplimab: First global approval. *Drugs.* 2018;78:1841-1846.
  12. Ostaa EB, Hu F, Sadek R, Chintalapally S, Tang S. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;119:1-12.
  13. Postow M, Sidlow R, Hellmann M. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-168.
  14. Maker A, Yang J, Sherry R, Topalian S, Kammula U, Roy R, et al. Intra patient dose escalation of Anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2006;29(4):455-463.
  15. Weber J, Yang J, Atkins M, Disis M. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33:2092-2099.
  16. CTCAE v5.0. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) November 27, 2017. Disponible en: URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf)
  17. Brahmer J, Abu-Sbeih H, Ascierto P, JillBrufsky L, Cappelli L, Cortazar F, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002435
  18. Michot J, Bigenwald S, Champiat M, Collins F, Carbonnel S, Postel-Vinay A, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016;54:139-148.
  19. Postow, Sidlow R, Hellmann M. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018 ;378:158-168.
  20. Corsello S, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1361-1375.
  21. Kleiner D, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57:2233-2240
  22. Barjaktarevic I, NidaQadir A, Santamauro J, Stover D. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. *Chest.* 2013;143(3):858-861.
  23. Alkalay H, Lury HA, Baptista R, Zavarize de Moraes P, Bugano D. Immunotherapy-induced pneumonitis: Cases report. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(2):16(2):eRC4030.
  24. Cappell L, Gutierrez A, Bingham C, Shah A. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1751-1763.
  25. Bot I, Blank C, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol.* 2013;13:278-280.
  26. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: A review article. *Curr Opin Oncol.* 2016;28:288-294.
  27. Perazella M. Checkmate: Kidney injury associated with targeted cancer immunotherapy. *Kidney Int.* 2016;90:474-476.
  28. Gumusay O, Callan H, Rugo S. Immunotherapy toxicity: Identification and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192:1-17.
  29. Haanen J, Carbonnel F, Kerr R S, Peters SJ, Jordan L, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl4):iv119-iv142.
  30. Brahmer J, Lacchetti C, Bryan J, Schneider M, Atkins KJ, Brassil J, et al. Management of immune-

- related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-1768.
31. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
  32. Larkin J, Chiarion Sileni R, Gonzalez J, Grob C, Cowey C, Lao C, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
  33. Salama A, Moschos S. Next steps in immunoncology: Enhancing antitumor effects through appropriate patient selection and rationally designed combination strategies. *Ann Oncol*. 2017;28(1):57-74.
  34. Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A, Stephen Hodi F, Le Min L E, Krop I, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-182.
  35. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish P. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1738-1741.
  36. Wolchok J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J, Cowey C, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1345-1356.
  37. Soularue E, Lepage P, Colombel J, Coutzac C, Faleck D, Marthey L, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Gut*. 2018;67(11):2056-2067.
  38. Belum VR, Benhuri B, Postow M, Hellmann M, Lesokhin A, Segal N, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events to agents target in the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25.
  39. Carbone M, Madonna G, Capone A, Bove M, Mastroeni S, Levati L, et al. Vitiligo-specific soluble biomarkers as early indicators of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):5448.
  40. Naidoo J, Wang X, Woo K, Tunclyriboz, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717.
  41. Pozzessere C, Bouchaab H, Jumeau R, Letovanec I, Daccord C, Bourhis J, et al. Relationship between pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors and the underlying parenchymal status: A retrospective study. *ERJ Open Res*. 2020;16(6):00165-2019.
  42. Gödel P, Shimabukuro Vornhagen A, von Bergwelt Baillon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):371-373.
  43. Ceschi A, Nosedà R, Palin K, Verhamme K. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol*. 2020;4(11):557.
  44. Tang K, Tiu B, Wan G, Zhang S, NgaNguyen N, Leung B, et al. Pre-existing autoimmune disease and mortality in patients treated with Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(8):1200-1202.
  45. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen A, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871.